

成醫藥誌



發行人：李 經 維

總編輯：鄭 靜 蘭

主 編：藥品諮詢組

地 址：台南市勝利路 138 號

電 話：(06) 2353535 轉 2515

[http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)[tw/NewHomePage/index.asp](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)

Pharmacy Forum

新藥介紹：Treprostinil

陳姿惠、李庭儀

前言

Treprostinil (Remodulin®) 20 mg/20 mL /vial 中文商品名勵脈展素注射劑為前列腺素衍生物 (prostacyclin analogue)，具有與內生性前列環素 (prostacyclin, PGI₂) 類似的效果，包含血管擴張、抑制血小板凝集、抑制細胞過度增殖及細胞保護作用。衛福部核准適應症：特發性或遺傳性肺動脈高壓 (WHO functional class III 及 class IV) [1]。本篇將著重 treprostinil 治療肺動脈高壓 (pulmonary arterial hypertension) 的相關介紹。

藥品特性

肺動脈高壓定義為休息時平均肺動脈的血壓 ≥ 20 毫米汞柱，使得右心需更用力收縮才能將血液輸出，同時也無法有效於肺部進行氣體交換。故臨床上病人常會出現呼吸喘、疲累、虛弱、運動耐受性差，甚至昏厥等非特異性症狀。若未介入治療以延緩疾病惡化，可能導致右心肥厚甚至衰竭，病人最終可能因右心衰竭死亡。

除了透過右心導管檢查測出的平均肺動脈壓及肺血管阻力等數值外，WHO 功能分級、六分鐘行走距離測試及 NT-proBNP，都是用於評估肺動脈高壓病人死亡風險及疾病預後的重要數值。

治療肺動脈高壓的藥物，主要是針對以下三個調控血管擴張及收縮的生化路徑作

用：內皮素 (endothelin-1)、前列環素 (prostacyclin) 以及一氧化氮 (nitric oxide)。藥物依作用機轉分為以下四類：(一) 內皮素受器拮抗劑 (endothelin receptor antagonist, ERA)、(二) 前列腺素衍生物 (prostacyclin analogues)、(三) 第五型磷酸二酯酶抑制劑 (phosphodiesterase type 5 inhibitor, PDE5i) 及 (四) 可溶性鳥苷酸環化酶促進劑 (sGC stimulators)。

Treprostinil 屬於注射型前列腺素衍生物，當內生性的 PGI₂ 由肺動脈內皮細胞釋放後，與受器結合並活化 adenylyl cyclase，被活化的 adenylyl cyclase 促使血管平滑肌內 ATP 轉化為 cAMP，cAMP 濃度上升會使平滑肌放鬆、血管擴張並抑制內皮細胞不當增生，可減緩因肺動脈管徑變窄、血管收縮而血壓升高的情形。

Treprostinil 用於治療高死亡風險或 WHO 功能分級 III 以上的肺動脈高壓族群 (依照肺動脈高壓症狀影響日常生活的程度 WHO 分為四級，症狀由輕至重分別為 I 至 IV 級)，與 epoprostenol (同屬於注射型前列腺素衍生物) 相比，treprostinil 半衰期較長 (2-4 小時 vs. 3-5 分鐘)，可避免因突然停藥引發嚴重反彈性肺高壓；相較於 epoprostenol 只能經由中央靜脈導管給藥，treprostinil 以皮下方式給藥，可提升給藥的方便性。

文獻回顧

2002 年一篇雙盲隨機分派試驗[2]，收納

470 位肺動脈高壓病人，將受試者隨機分為使用 treprostinil 或安慰劑兩組，以腹部皮下給藥進行 12 週治療，treprostinil 的劑量從初始 1.25 ng/kg/min 逐漸增加至最大劑量 22.5 ng/kg/min，主要療效指標是六分鐘行走距離測試。結果顯示，第 12 週時使用 treprostinil 組別在行走測試中有明顯進步，與安慰劑組之間的差距中位數為 16 公尺 (95% CI 4.4 - 27.6 公尺)，高於最小臨床重要差異值的 14 公尺。後續，該篇研究團隊擴大收錄受試者，進行為期四年的開放性試驗[3]，共計 860 位受試者，同樣針對使用皮下注射 treprostinil 的療效及安全性進行評估，雖然在整體存活率未能看到顯著的提升，但在原發性肺動脈高壓的次族群中，第一年至第四年的存活率分別為 91%、82%、76% 及 72%，相較由 NIH 公式計算出的第一至四年預期存活率 (69%、56%、46% 及 38%) 高。結果顯示，長期使用 treprostinil 確實具有改善肺動脈高壓病人的症狀、活動力及存活率的療效，若病人耐受性良好，目標劑量建議設定 40 ng/kg/min 以上。

常見副作用為注射部位疼痛，此試驗有 92% (792 位) 的發生率，另 81% (700 位) 的病人除了疼痛外也出現注射部位的輸注反應，例如紅斑、腫脹及紅疹。

注意事項

Treprostinil 的皮下給藥是將一軟針埋入病人腹部，並以幫浦系統持續將藥物輸入體內。建議起始劑量為 1.25 ng/kg/min，若病人無法耐受可減半 0.625 ng/kg/min 開始，前四週以每週增加 1.25 ng/kg/min 的速度上調，之後以每週 2.5 ng/kg/min 逐漸調至目標劑量 40 - 80 ng/kg/min。皮下注射劑量換算公式如下，公式中之換算係數 0.00006 為時間與質量單位之轉換：

原液 treprostinil (mL/hr)

$$= \frac{\text{劑量 (ng/kg/min)} \times \text{體重 (kg)} \times 0.00006}{\text{Treprostinil 原液濃度 (mg/mL)}}$$

Treprostinil 針對腎功能不全的病人無須調整劑量，藥品亦不會經由血液透析被清除；目前尚無重度肝功能不全的研究數據，不過已知肝功能低下會影響 treprostinil 的清除率，輕度或中度肝功能不全病人，起始劑量建議調降至 0.625 ng/kg/min，小心使用並緩慢上調劑量。

Remodulin 可於室溫 (25°C) 儲存，開封後使用期限為 30 天。根據健保給付規定，treprostinil 限用於特發性或遺傳性肺動脈高壓且 WHO 功能分級為 III 級以上的病人，若為 WHO 第 III 級但非高風險病人，需先經其他藥物治療，例如 iloprost、ERA、PDE5i、riociguat 或 selexipag，確定效果不佳或有禁忌症，方能給付使用。Treprostinil 健保給付需事前審查，每次申請以半年為限，期滿可再申請。

不良反應

Treprostinil 常見的副作用：血管擴張 (11%)、水腫 (9%)、低血壓 (4%)、潮紅 (14%)、搔癢 (8%)、腹瀉 (25%)、噁心 (22%)、嚴重的輸注反應 (38%)、注射部位疼痛 (85%；重度：39%)、注射部位反應 (83%)、頭痛 (27%)、暈眩 (9%)、下巴痛 (13%) 等。

結論

注射型前列腺素衍生物 treprostinil 是目前治療嚴重型肺動脈高壓藥物之一，相較同藥理機轉的 epoprostenol，treprostinil 半衰期更長，可減少嚴重反彈性肺高壓的發生；此外皮下注射途徑更為方便，也可避免由中央導管給藥所引發的相關風險。然而給藥時注

射部位疼痛可能為阻礙病人持續用藥的最大因素，事前的衛教及給予症狀緩解的藥品，都有助於提升病人治療的意願。

Treprostinil 皮下注射是透過可攜式幫浦進行不間斷輸注的給藥方式，因此需提醒病人隨時注意自身情況，若突然感到呼吸喘、疲倦（反彈性肺動脈高壓）、頭痛、噁心嘔吐（劑量過高），須盡速就醫，以確保用藥安全。

參考文獻

1. 衛生福利部食品藥物管理署。(2024)。
Treprostinil (Remodulin®) 藥品仿單。
2. Simonneau, G., Barst, R. J., Galie, N., Naeije, R., Rich, S., Bourge, R. C., Keogh, A., Oudiz, R., Frost, A., Blackburn, S. D., Crow, J. W., Rubin, L. J., & Treprostinil Study Group (2002). Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(6), 800–804.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.6.2106079>
3. Barst, R. J., Galie, N., Naeije, R., Simonneau, G., Jeffs, R., Arneson, C., & Rubin, L. J. (2006). Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *The European Respiratory Journal*, 28(6), 1195–1203.
<https://doi.org/10.1183/09031936.06.00044406>

表一、成大院內現有前列腺素衍生物類藥品比較

學名	Treprostinil	Epoprostenol	Iloprost
商品名	Remodulin [®]	Flolan [®]	Ventavis [®]
劑量規格	20 mg/20 mL/vial	0.5 mg/vial	10 mcg/1 mL, 2 mL/amp
適應症	原發性或遺傳性肺動脈高壓 (WHO functional class III及 class IV)	原發性肺動脈高血壓	原發性肺動脈高血壓
投予途徑	皮下輸注	靜脈滴注	霧化吸入
成人建議劑量	Initial: 1.25 ng/kg/min Usual: 40 - 80 ng/kg/min	Initial: 2 ng/kg/min Usual: 25-40 ng/kg/min	2.5-5.0 mcg/times 6-9 times/day
每日最大劑量	Limited experience with doses > 40 ng/kg/min	40 ng/kg/min	45 mcg/day
半衰期	4 小時	3-5 分鐘	20-30 分鐘
安定性、保存	未經稀釋的藥液，開封後室溫下不可使用超過30天	調配後溶液保存於2-8°C最多7天，施打時可於25°C下最多存放24小時	開封後室溫可存放24小時；泡製於生理食鹽水室溫可儲存5天、冷藏33天
適用年齡	16-65 歲	18 歲以上	18 歲以上
副作用	皮疹、注射部位疼痛、腹瀉、噁心、頭痛	臉部潮紅、腹瀉、嘔吐、噁心、頭痛、下巴疼痛、低血壓、注射部位感染	血管擴張、低血壓、咳嗽、頭痛、顎部疼痛
健保價 (元)	39,915	650	865
自費價 (元)	47,898	780	1,038